



Ácido úrico como fator de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica

Uric acid as a risk factor for cardiovascular diseases and metabolic syndrome

Recebido em 01/02/2010

Aceito em 14/02/2011

Mariana Marion¹, José Antonio Mainardi de Carvalho², Guilherme Vargas Bochi³, Manuela Borges Sangoi², Rafael Noal Moresco^{2,3,4*}

¹ Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Santa Maria-RS, Brasil

² Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Santa Maria-RS, Brasil

³ Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Santa Maria-RS, Brasil

⁴ Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Santa Maria-RS, Brasil

RESUMO

O ácido úrico, produto final de oxidação do catabolismo das purinas em humanos, apresenta uma associação clássica com o desenvolvimento de gota. Entretanto, recentes evidências clínicas e epidemiológicas têm sugerido que a hiperuricemia pode ser um fator de risco para doença cardiovascular e síndrome metabólica. Além disso, o envolvimento do ácido úrico com o estresse oxidativo e a associação destes fatores no desenvolvimento de doenças vêm sendo investigados. Desta forma, este trabalho visa apresentar a importância do ácido úrico como marcador de risco cardiovascular, bem como suas possíveis associações com o estresse oxidativo e com síndrome metabólica, uma vez que os dados disponíveis ainda são um pouco controversos.

Palavras-chave: Ácido úrico, Doenças cardiovasculares, Estresse oxidativo, Síndrome metabólica

ABSTRACT

Uric acid, the oxidized product of purine catabolism in humans, is traditionally associated with the development of gout. However, recent epidemiological and clinical evidences have suggested that hyperuricemia may be a risk factor for cardiovascular disease and metabolic syndrome. Moreover, the involvement of uric acid with oxidative stress and the association of these factors in disease development are being investigated. Because the data are still somewhat controversial, this study presents the importance of uric acid as a marker of cardiovascular risk and its possible association with oxidative stress and metabolic syndrome.

Keywords: Uric acid, Cardiovascular diseases, Oxidative stress, Metabolic syndrome

INTRODUÇÃO

O ácido úrico é o produto final do catabolismo das purinas (adenina e guanina), sendo formado principalmente no fígado a partir da xantina pela ação da enzima xantina oxidase. Taylor & Rose (1914) descreveram primeiramente que há uma relação entre

o metabolismo de purinas e ingestão protéica, relatando que os ácidos nucleicos devem ser sintetizados a partir de aminoácidos, podendo assim, estimular o metabolismo nuclear e contribuir para um aumento do anabolismo das purinas. Sendo assim, os níveis séricos de ácido úrico

*Contato: rnmoresco@yahoo.com.br

apresentam-se elevados em decorrência de uma elevada ingestão proteica, por um aumento na produção endógena de urato ou pela redução da excreção renal de urato monossódico (Coutinho *et al.*, 2007). Individualmente, os níveis de ácido úrico dependem de fatores metabólicos determinados geneticamente, como atividade enzimática, fatores nutricionais e também da eficiência de sua excreção renal. Tradicionalmente, níveis aumentados de ácido úrico são relacionados predominantemente com a desordem clínica conhecida como gota, na qual a hiperuricemia é um fator de risco para tal doença e que ocorre devido à deposição de cristais de uratos monossódicos insolúveis nas articulações. Entretanto, além do envolvimento articular, dados epidemiológicos também sugerem sua associação com outros distúrbios metabólicos. Diversos estudos conduzidos nas últimas décadas têm evidenciado a associação entre hiperuricemia e doença cardiovascular, gota, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e, mais recentemente, à síndrome metabólica (Coutinho *et al.*, 2007; Gagliardi *et al.*, 2009). Baseado nestes aspectos, este trabalho visa apresentar a importância do ácido úrico como marcador de risco cardiovascular, bem como sua associação com a síndrome metabólica e com o estresse oxidativo. O conhecimento dessas associações poderá contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia dessas doenças, além de contribuir para evidenciar o papel do ácido úrico como marcador de risco em diferentes condições clínicas.

METODOLOGIA

Para a revisão da literatura foram consultadas as bases PubMed e SciELO, sendo que a pesquisa no PubMed foi realizada com a utilização dos seguintes MeSH termos: “*uric acid*”, “*cardiovascular diseases*” e “*metabolic syndrome*”. Após definir os limites (artigos publicados nos últimos 10 anos nos idiomas inglês, espanhol e português), foram obtidos 196 artigos. Para a pesquisa no SciELO foram utilizados os mesmos termos em português. Os artigos foram selecionados de acordo com o seu grau de relevância para a proposta dessa revisão, bem como também limitados ao número máximo de trinta referências, conforme estabelecido nas normas para publicação desse periódico.

DISCUSSÃO

Ácido Úrico e a Doença Cardiovascular

A associação entre a hiperuricemia e o aumento no risco de evento cardiovascular vem sendo identificada há décadas. É conhecido que a hiperuricemia está associada a outros importantes fatores de risco para eventos cardiovasculares, como hiperinsulinemia, dislipidemia e insuficiência renal, o que promove algumas dificuldades nas análises estatísticas, principalmente quanto à caracterização do ácido úrico como fator de risco independente para evento cardiovascular.

Há muitas dificuldades em determinar se o ácido úrico *per se* deve ser considerado um fator de risco cardiovascular. Isso se deve ao fato que elevados níveis de ácido úrico em pacientes com doenças cardiovasculares pode ser consequência da presença de fatores comuns tais como redução da taxa de filtração glomerular, hiperinsulinemia, vasoconstrição renal, uso de diuréticos ou álcool, isquemia tecidual, ou estresse oxidativo (que pode aumentar a geração de ácido úrico). Esse fato pode ser confirmado, por exemplo, quando o papel da hiperuricemia é avaliado como um fator de risco independente para doença coronariana, visto que esse papel permanece controverso (Weir *et al.*, 2003). Isso possivelmente deve-se ao fato da complexa associação entre ácido úrico e fatores de risco para doença coronariana, resultando em dificuldades metodológicas em alguns estudos observacionais, particularmente de tamanho amostral pequeno, que esclareça o efeito direto do ácido úrico nessa patologia. A fim de elucidar o papel do ácido úrico, muitos mecanismos patofisiológicos têm sido propostos, incluindo disfunção endotelial, metabolismo oxidativo, e adesão e agregação plaquetária.

Muitos estudos que relacionaram os níveis séricos de ácido úrico com a probabilidade de desencadear doenças vasculares concluíram que o ácido úrico pode ser considerado um marcador prognóstico para o desenvolvimento de doença vascular cerebral, doença renal (Iseki *et al.*, 2004) ou hipertensão (De Leeuw *et al.*, 2002). No entanto, os tipos de análises dos resultados que foram utilizadas para distinguir fatores de risco dependentes dos fatores de risco independentes variam entre esses estudos, sendo que em muitos deles, o grupo controle é inadequado, não gerando conclusões consistentes (Forman *et al.*, 2007).

Com o intuito de avaliar o papel do ácido úrico nas doenças, epidemiologistas estão investigando, através de análises multivariadas, se o nível de ácido úrico elevado é um fator de risco cardiovascular independente. Usando esses avanços, numerosos estudos têm sugerido que ácido úrico não é independente de outros fatores de risco estabelecidos, especialmente hipertensão, para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Wheeler *et al.*, 2005). Grupos de especialistas como o Framingham Heart Study Group, têm argumentado que o ácido úrico não é um fator de risco para doenças cardiovasculares e que os clínicos devem basear-se apenas nos marcadores clássicos na avaliação dos pacientes (Chobanian *et al.*, 2003).

Contudo, muitos estudos epidemiológicos recentes demonstram que a hiperuricemia é frequentemente averiguada em pacientes com doenças cardiovasculares ou com alto risco para doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial, doença coronariana, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca, síndrome metabólica, e acidente vascular cerebral (Baker *et al.*, 2007). Trabalhos anteriores já haviam considerado a determinação do ácido úrico como fator de risco independente para eventos cardiovasculares para grupos com características específicas, como a população diabética, mulheres em faixa etária avançada e, principalmente, na população portadora de hipertensão arterial sistêmica.

Alderman *et al.* (1999) concluíram que, em uma população de hipertensos, os níveis séricos de ácido úrico

correlacionaram-se à maior frequência de eventos cardiovasculares, especialmente no grupo com maiores concentrações séricas de ácido úrico, fato validado para todas as raças, porém com maior significância em indivíduos pertencentes à raça não-branca. A população pertencente ao maior quartil de dosagem do ácido úrico apresentou chance 50% maior de ocorrência de evento cardiovascular quando comparada à população de quartil mais baixo. Verdecchia *et al.* (2000) também demonstraram associação entre os níveis séricos de ácido úrico e evento cardiovascular. Contudo, nesse estudo a significância foi determinada somente para o quartil de ácido úrico mais elevado (acima de 6,2 mg/dL para homens e de 4,6 mg/dL para mulheres) e tais indivíduos apresentavam hipertensão arterial não tratada. Os trabalhos citados anteriormente esclareceram algumas dúvidas a respeito do viés demonstrado em estudos anteriores para a população de pacientes portadores de hipertensão arterial tratados com diuréticos tiazídicos. Excluindo-se tal grupo das análises, desapareceu a significância entre nível de ácido úrico e probabilidade de aparecimento de evento cardiovascular. Assim, para uma população específica de indivíduos portadores de hipertensão arterial, níveis elevados de ácido úrico podem indicar maior probabilidade de ocorrência de evento cardiovascular, principalmente em indivíduos com níveis mais elevados (Wang *et al.*, 2001).

De acordo com uma recente revisão sistemática e meta análise, na qual foram considerados 26 estudos de coorte, foi demonstrada uma associação significativa entre hiperuricemia e doença coronariana, independentemente dos tradicionais fatores de risco para essa doença. Neste trabalho também foi demonstrado que há um aumento de 12% no risco de mortalidade para cada aumento de 1 mg/dL nos níveis séricos de ácido úrico para pacientes com doença coronariana (Kim *et al.*, 2010).

O ácido úrico sérico também apresentou associação com o aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) em uma população limitada de indivíduos idosos, independentemente de distúrbios metabólicos subjacentes. A hipertensão está normalmente associada à hiperuricemia que, por sua vez, constitui um importante preditor de AVC (Sundström *et al.*, 2005). Desta forma, pacientes hiperuricêmicos com prévio AVC são mais propensos a experiências futuras de eventos vasculares, independentemente da melhora de fatores de risco concomitantes tais como hipertensão, diabetes, e hiperlipidemia. Uma recente meta análise de estudos observacionais prospectivos (Kim *et al.*, 2010) relacionou a hiperuricemia e o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e demonstrou um aumento significativo do risco para a incidência de AVC e mortalidade. Esse estudo foi realizado com base em trabalhos que tiveram as análises ajustadas para fatores de risco tradicionais como a idade, sexo, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e níveis de glicose séricos. Tomadas em conjunto, essas evidências sugerem que ensaios clínicos com medicações anti-hiperuricêmicas para tratar ou prevenir isquemia cerebral crônica podem ser realizadas e justificadas. No entanto, é importante mencionar que poucos estudos em humanos têm relatado que a redução dos níveis de ácido úrico séricos podem ser neuroprotetores em pacientes com AVC

agudo, embora resulte um melhor resultado funcional após a alta hospitalar (Chamorro *et al.*, 2004).

O estudo NHANES I revelou uma forte e independente associação de ácido úrico e mortalidade cardiovascular (Fang & Alderman, 2000). Essa relação foi mais forte nas mulheres do que nos homens, em negros do que em brancos, e nas pessoas com idade superior a 45 anos. Em pessoas com alto risco cardiovascular (hipertensos e diabéticos), a associação entre os níveis séricos de ácido úrico e a ocorrência de doenças cardiovasculares é ainda mais forte do que na população em geral (Alderman *et al.*, 1999). Vários estudos têm mostrado que os níveis de ácido úrico são melhores preditores de mortalidade na insuficiência cardíaca do que os parâmetros clínicos convencionais (Hare & Johnson, 2003). Também é interessante notar que, em pessoas com esclerose múltipla, caracterizada por hipouricemia, a incidência de eventos cardiovasculares parece ser menor do que o esperado (Rentzos *et al.*, 2006).

A partir da metade da década de 1990, muitos estudos têm sido propostos para explicar o possível mecanismo de ação pelo qual o ácido úrico pode ser responsável pelo desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Alguns estudos utilizando modelos animais demonstraram que modestas elevações de ácido úrico sérico podem produzir sutis danos glomérulo-tubulares e que, por sua vez, podem ativar o sistema renina-angiotensina e elevar a pressão arterial. Em adição a essas descobertas, muitas publicações recentes revelaram que a hiperuricemia está relacionada diretamente com o desenvolvimento de hipertensão (Krishnan *et al.*, 2007), diabetes (Dehghan *et al.*, 2008) e obesidade (Dehghan *et al.*, 2008). Além disso, estudos controlados também mostraram que o ácido úrico pode ser considerado um fator de risco independente para a doença cardiovascular (Bickel *et al.*, 2002) e a doença renal. Feig *et al.* (2008), demonstraram que a redução do ácido úrico em adolescentes diagnosticados com hipertensão resulta na diminuição da pressão arterial. Esta observação corrobora com a hipótese de que o ácido úrico pode ser considerado um fator etiológico importante na doença vascular.

Estudos recentes utilizando losartana e atorvastatina, dois fármacos que promovem aumento na excreção renal de ácido úrico, observaram que ambos os medicamentos contribuíram para a atenuação da incidência dos riscos de doenças cardiovasculares (Athiyros *et al.*, 2007). Curiosamente, outro estudo de coorte, recentemente conduzido com pacientes hiperuricêmicos, relatou que o uso de alopurinol (inibidor seletivo das etapas finais da biossíntese de ácido úrico) foi associado com uma redução de 23% na taxa de mortalidade decorrente de diferentes causas (Luk *et al.*, 2009). No entanto, ensaios clínicos com períodos mais longos de acompanhamento são necessários para determinar a segurança e a eficácia de diferentes terapias, tais como o uso alopurinol em doenças cardiovasculares.

Ácido Úrico e a Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica é composta por uma série de anormalidades inter-relacionadas que incluem a intolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica e hipertensão, sendo

todos os fatores de risco documentados para doença arterial coronariana. Importantes estudos epidemiológicos têm estabelecido uma estreita ligação entre elevadas concentrações de ácido úrico sérico e o aumento da prevalência de síndrome metabólica e todos os seus componentes individuais. Realmente, as concentrações séricas de ácido úrico estão positivamente correlacionadas com pressão sanguínea, adiposidade regional e total, níveis glicêmicos em jejum, insulina, triglicédeos, além de estarem inversamente correlacionadas com os níveis de colesterol HDL em adolescentes e adultos (Yoo *et al.*, 2005). Estes fatos permitem inferir que os níveis séricos de ácido úrico poderiam também ser incluídos na definição de síndrome metabólica.

A resistência à insulina é provavelmente a condição comum subjacente que aciona o desencadeamento das anormalidades metabólicas citadas anteriormente. Na verdade, a insulina aumenta a reabsorção renal de sódio em humanos. Além disto, a excreção renal de ácido úrico é reduzida em situações quando a reabsorção tubular renal de sódio é aumentada. Este achado poderia ser explicado provavelmente pelo fato de que a reabsorção tubular proximal de ácido úrico ocorre por um mecanismo de transporte ativo intimamente ligado com a reabsorção tubular de sódio.

Evidências recentes apontam que o aumento dos níveis séricos de ácido úrico pode não ser apenas uma consequência da resistência à insulina. Especificamente, um recente estudo demonstrou que o ácido úrico pode ter um papel patogênico na síndrome metabólica, possivelmente devido à sua capacidade de induzir disfunção endotelial. Em particular, níveis elevados de ácido úrico podem afetar a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) endotelial (Khosla *et al.*, 2005) e a insulina exige NO endotelial para estimular a absorção de glicose no músculo esquelético. Com relação à atividade endotelial, um estudo recente constatou uma correlação entre os níveis elevados de ácido úrico e uma menor resposta vasodilatadora mediada na artéria braquial, fato que pode ser justificado por uma menor atividade de fatores vasodilatadores como o NO.

Globalmente, portanto, há agora uma forte evidência de que os níveis séricos aumentados de ácido úrico estão estreitamente associados a várias características da síndrome metabólica. Especificamente, a resistência à insulina e/ou hiperinsulinemia levam à elevação do ácido úrico sérico por mecanismos diretos e indiretos, que incluem o aumento da produção de urato, assim como a excreção renal de urato diminuída. Os níveis elevados de ácido úrico também podem agravar a resistência insulínica e outros processos associados, como a hipertensão, intolerância à glicose, dislipidemia aterogênica, e a disfunção endotelial, aumentando assim o risco cardiovascular.

O reconhecimento de que elevados níveis séricos de ácido úrico constituem um fator de risco para diabetes tem sido debatido por algumas décadas, desde que a hiperuricemia foi sugerida como uma consequência da resistência à insulina. Alguns estudos têm sugerido que o ácido úrico pode estar associado com o estresse oxidativo e com a produção de fator de necrose tumoral alfa no

desenvolvimento do diabetes. Segundo Ogbera & Azenabo (2010), a prevalência da hiperuricemia em indivíduos com diabetes tipo 2 ocorre em ambos os sexos, sendo observada uma forte associação entre os níveis de ácido úrico, triglicérides e colesterol total.

Níveis elevados de ácido úrico no indivíduo obeso também podem estar relacionados à resistência à insulina. Esta associação é explicada em parte pelo fato de a hiperinsulinemia, possivelmente, estar associada a uma redução da excreção renal de ácido úrico. No entanto, alguns estudos têm demonstrado que níveis elevados de triglicérides estão mais relacionados com a hiperuricemia, podendo este fato ser decorrente de um aumento do requerimento de NADPH para a síntese de novo de ácidos graxos nos indivíduos obesos, aumentando a produção de ácido úrico. De qualquer forma, segundo este último mecanismo, a insulina estaria participando de maneira indireta; já níveis elevados deste hormônio estão associados a níveis altos de triglicérides.

Ácido Úrico e o Estresse Oxidativo

O ácido úrico é considerado um importante antioxidante do plasma humano. Desta forma, esse antioxidante pode ser protetor contra o envelhecimento, estresse oxidativo, dano oxidativo e também sobre a função cardíaca, vascular e das células neuronais (Stocker & Keane, 2004). Um estudo realizado com atletas demonstrou que o ácido úrico conferiu efeitos antioxidantes sobre os radicais livres *in vivo*. As necessidades energéticas aumentadas, características do exercício vigoroso, regulam várias vias metabólicas, incluindo a via da enzima adenilato ciclase (ou mioquinase no músculo) que é responsável pela conversão do ATP em AMPc. Enquanto o ATP é usado para energia, o AMP é degradado à ácido úrico (Schneider *et al.*, 2009).

No entanto, os resultados de estudos recentes têm propiciado uma mudança desse paradigma. Compostos antioxidantes podem tornar-se compostos pró-oxidantes em determinadas situações, especialmente quando eles estão presentes no sangue em níveis supranormais. Há fortes indícios epidemiológicos e clínicos de que a hiperuricemia é um fator de risco para doença arterial coronariana, conforme discutido anteriormente. Nestas condições, a atividade antioxidante do ácido úrico é superada pela atividade pró-oxidante e pelos efeitos pró-inflamatórios resultantes do acúmulo de espécies reativas de oxigênio. Tomados em conjunto, esses achados sugerem que o ácido úrico sérico poderia ser tanto um fator de risco ou de proteção quando presente em concentrações aumentadas ou normais, respectivamente. De fato, altos níveis de ácido úrico sérico podem contribuir para a alta mortalidade por lesão direta ao endotélio e à alteração da função cardiovascular. Paradoxalmente, o ácido úrico também pode fornecer efeitos de proteção antioxidante no sistema cardiovascular quando seus níveis séricos estão normais.

Dentre todas as doenças em que o excesso de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio ocasiona danos celulares e, portanto, levando a uma disfunção celular, as doenças cardiovasculares são as que contam com maiores

evidências. Devido às suas elevadas prevalências, a obesidade abdominal e a síndrome metabólica estão freqüentemente associadas às doenças cardiovasculares. Quanto maior o número de componentes da síndrome metabólica, maiores as concentrações séricas do ácido úrico. Uma possível explicação para estas conclusões, além da reabsorção do ácido úrico aumentado devido à resistência à insulina, é a de que a síndrome metabólica está associada com o aumento do estresse oxidativo. A elevação plasmática dos níveis de ácido úrico encontrado em indivíduos com síndrome metabólica poderia refletir um mecanismo compensatório para neutralizar o estresse oxidativo associado a esta síndrome (Tsouli *et al.*, 2006).

A enzima xantina oxidase promove, durante a isquemia tecidual, um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e ácido úrico. EROs podem induzir disfunção endotelial através da redução da biodisponibilidade do óxido nítrico. O ácido úrico apresenta potentes propriedades antioxidantes e poderia amenizar a geração de EROs. No entanto, há relatos que a hiperuricemia por si só prejudica a vasodilatação endotelial (Khosla *et al.*, 2005). Outro mecanismo pelo qual a hiperuricemia e/ou elevada ativação da xantina oxidase pode produzir dano vascular inclui o aumento da adesão e agregação plaquetária, proliferação de células musculares lisas e a estimulação de respostas inflamatórias. Alguns estudos têm demonstrado o envolvimento do ácido úrico com alterações no metabolismo de lipídios, assim como na fisiologia endotelial e plaquetária. Estudos *in vitro* demonstraram que o ácido úrico promove um aumento da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, sendo este um passo determinante na progressão da aterosclerose.

CONCLUSÃO

Em suma, a literatura tem consistentemente demonstrado uma forte associação entre a hiperuricemia e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, destacando o ácido úrico como fator independente de risco cardiovascular. Entretanto, os mecanismos envolvidos nessa associação não foram ainda totalmente elucidados. Além disso, grandes estudos puderam identificar uma estreita ligação entre elevadas concentrações de ácido úrico sérico e o aumento da prevalência de síndrome metabólica e de todos os seus componentes individuais. Isto levanta a possibilidade de que a avaliação dos níveis séricos de ácido úrico pode, em um futuro próximo, também ser incluída como critério de síndrome metabólica. Apesar de o ácido úrico ser um composto antioxidante no plasma humano, ele pode tornar-se pró-oxidante em algumas situações, especialmente quando está presente em níveis elevados no sangue. Nessa condição, sua atividade antioxidante é superada pela pró-oxidante e pelos efeitos pró-inflamatórios do acúmulo de espécies reativas de oxigênio, sendo que estes radicais livres promovem uma oxidação de várias moléculas, incluindo as lipoproteínas de baixa densidade, e o dano endotelial, promovendo um aumento do risco de desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum acid uric and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*. 34(1): 144-150, 1999.
- Athyros V, Mikhailidis D, Liberopoulos E, Kakafika A, Karagiannis A, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Ganotakis ES, Elisaf M. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant*. 22(1): 118-127, 2007.
- Baker J, Schumacher H, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology*. 58(4): 450-457, 2007.
- Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Rippin G, Hafner G, Daunhauer A, Hofmann KP, Meyer J. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am. J. Cardiol*. 89(1): 12-17, 2002.
- Chamorro A, Planas AM, Soy D, Deulofeu R. Uric acid administration for neuroprotection in patients with acute brain ischemia. *Med. Hypotheses*. 62(2): 173-176, 2004.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 289(19): 2560-2572, 2003.
- Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy II PF, Kullo IJ. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am. J. Hypertens*. 20(1): 83-89, 2007.
- De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhäger WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J. Am. Soc. Nephrol*. 13(9): 2213-2222, 2002.
- Dehghan A, Van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 31(2): 361-362, 2008.
- Fang J & Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 283(18): 2404-2410, 2000.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med*. 359(17): 1811-1821, 2008.
- Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J. Am. Soc. Nephrol*. 18(1): 287-292, 2007.

- Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 202(1): 11-17, 2009.
- Hare JM & Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation*. 107(15): 1951-1953, 2003.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am. J. Kidney Dis*. 44(4): 642-650, 2004.
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 67(5): 1739-1742, 2005.
- Kim S, Guevara J, Kim K, Choi H, Heitjan D, Albert D. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis. Rheum*. 61(7): 885-892, 2010.
- Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 49(2): 298-303, 2007.
- Luk AJ, Levin GP, Moore E, Zhou XH, Kestenbaum BR, Choi HK. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology*. 48(7): 804-806, 2009.
- Ogbera AO & Azenabor AO. Hyperuricaemia and the metabolic syndrome in type 2 DM. *Diabetol Metab Syndr*. 20(2): 24-31, 2010.
- Rentzos M, Nikolaou C, Anagnostouli M, Rombos A, Tsakanikas K, Economou M, Dimitrakopoulos A, Karouli M, Vassilopoulos D. Serum uric acid and multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 108(6): 527-531, 2006.
- Schneider CC, Silveira MM, Moreira JCF, Belló-Klein A, De Oliveira AR. Efeito do exercício de ultra resistência sobre parâmetros de estresse oxidativo. *Rev. Bras. Med. Esporte*. 15(2): 89-92, 2009.
- Stocker R & Keane JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 84(4): 1381-1478, 2004.
- Sundström J, Sullivan L, D'agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 45(1): 28-33, 2005.
- Taylor AE & Rose WC. The influence of protein intake upon the formation of uric acid. *J. Biol Chem*. 18(3): 519-520, 1914.
- Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*. 55(10): 1293-1301, 2006.
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcella TI C, Brunetti P. Relation between serum acid uric and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*. 36(6): 1072-1078, 2000.
- Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhäger WH, Gong L, Liu L. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 37(4): 1069-1074, 2001.
- Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*. 34(8): 1951-1956, 2003.
- Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med*. 2(3): 236-243, 2005.
- Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Ryu SH, Keum DG. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ. J*. 69(8): 928-933, 2005.